

(19) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

## PATENTSCHRIFT



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 284 226 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1  
Patentgesetz der DDR  
vom 27. 10. 1983

5(51) C 07 D 239/54

in Übereinstimmung mit den entsprechenden  
Festlegungen im Einigungsvertrag

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

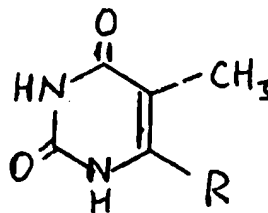
|      |  |      |          |      |          |
|------|--|------|----------|------|----------|
| (21) | DD C 07 D / 329 357 5  | (22) | 07.06.89 | (44) | 07.11.90 |
| (71) | Akademie der Wissenschaften der DDR, Otto-Nuschke-Straße 22/23, Berlin, 1080, DD   |      |          |      |          |
| (72) | Guertner, Klaus; Schildt, Jürgen; von Janta-Lipinski, Martin, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Langen, Peter, Prof. Dr. habil. Dipl.-Biol., DD |      |          |      |          |
| (73) | Akademie der Wissenschaften der DDR, Zentralinstitut für Molekularbiologie, Robert-Rössle-Straße 10, Berlin, 1115, DD                    |      |          |      |          |
| (74) | siehe (73)   |      |          |      |          |
| (54) | Verfahren zur Herstellung von 6-aminosubstituierten 5-Methyluracilen   |      |          |      |          |

(55) Herstellung: 6-aminosubstituierte 5-Methyluracile;

Umsetzung: antivirale Mittel; Anti-HCMV-Mittel

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 6-aminosubstituierten 5-Methyluracilen.

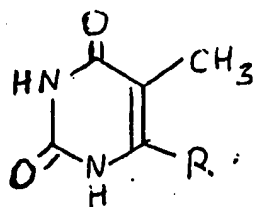
Anwendungsgebiet ist die chemische oder pharmazeutische Industrie. Erfindungsgemäß werden aus 6-Fluorthymin mit primären Aminen Produkte der Formel I erhalten. Die erfindungsgemäß erhältlichen Verbindungen sind gegen das humane Cytomegalie-Virus (HCMV) wirksam. Formel I



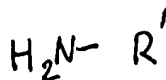
I

## Patentansprüche:

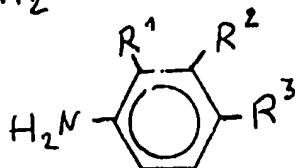
1. Verfahren zur Herstellung von 6-aminosubstituierten 5-Methyluracilen der allgemeinen Formel I,



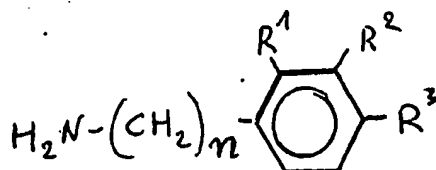
worin R die Aminogruppe, eine aliphatische offenkettige  $C_1$ - $C_8$ -Alkylaminogruppe, deren Wasserstoffatome durch einen oder mehrere, gegebenenfalls unterschiedliche Substituenten, wie Halogen, eine Azido-, Nitro- bzw. Aminogruppe bzw. eine Arylaminogruppe, in der das Aromatensystem Substituenten, wie Halogen, die Nitro-, die Amino-, eine Alkoxy-, eine Alkyl- bzw. eine Alkylaminogruppe besitzt, wobei ein Kohlenstoffatom des aromatischen Ringes gegebenenfalls durch Stickstoff oder Sauerstoff ersetzt ist, bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man 6-Fluorthymin, gegebenenfalls in einem organischen Lösungsmittel mit einem primären Amin der allgemeinen Formel II, III oder IV,



II



III



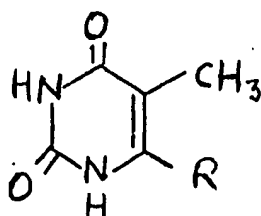
IV,

worin R Wasserstoff, eine aliphatische offenkettige  $C_1$ - $C_8$ -Alkylgruppe, deren Wasserstoffatome durch einen oder mehrere, gegebenenfalls unterschiedliche Substituenten, wie Halogen, die Azido-, Nitro- bzw. Aminogruppe ersetzt sind, eine cyclische Alkylaminogruppe,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  Wasserstoff, Halogen, die Nitro-, die Amino-, eine Alkoxy-, eine Alkyl- bzw. eine Alkylaminogruppe und n einen Zahlenwert von 1 bis 6 bedeuten, umsetzt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung unter Erhitzen innerhalb von 1 bis 6 Stunden durchführt.
3. Verfahren nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktion mit einem primären Amin der allgemeinen Formel III oder IV in N-Methylpyrrolidon erfolgt.

## Anwendungsbereich der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 6-aminosubstituierten 5-Methyluracilen der allgemeinen Formel I,



in der R die Aminogruppe, eine aliphatische offenkettige  $C_1-C_6$ -Alkylaminogruppe, deren H-Atome durch einen oder mehrere gegebenenfalls unterschiedliche Substituenten, wie Halogen, die Azido-, Nitro- bzw. Aminogruppe ersetzt sind, eine cyclische Alkylaminogruppe bzw. eine Arylaminogruppe darstellt, in der das Aromatensystem solche Substituenten wie Halogen, die Nitro-, die Amino-, eine Alkoxy-, eine Alkyl- bzw. eine Alkylaminogruppe besitzt, wobei gegebenenfalls ein Kohlenstoffatom des aromatischen Rings durch Stickstoff und Sauerstoff ersetzt ist.

#### Charakteristik des bekannten Standes der Technik

McCauley et al. beschreiben im US-Patent 4576948 die Darstellung von substituierten 6-Arylamino-uracilen, die in p-Stellung eine Amino- bzw. Methoxygruppe besitzen und sich als Inhibitoren der Aktivität der terminalen Desoxyribonucleotidyl Transferase erwiesen.

Weiterhin haben sich 6-Arylhydrazino- bzw. 6-Arylamino-uracil als potente Inhibitoren einer replikativen DNA-Polymerase, einer bakteriellen DNA-Polymerase III, erwiesen (BROWN, N. C. and WRIGHT, G. E., Pharmac. Ther. 1977, 1, 437-456).

Jedoch wird nur eine geringe Anzahl von Enzymen, des Polymerase III-Typs von gram-positiven Bakterien durch diese Uracilderivate in ihrer Aktivität gehemmt. Hemmstoffe, die in der 5-Position des Uracils einen die elektronenabhängigen Eigenschaften des Heterocyclus beeinflussenden Substituenten besitzen, sind bisher unbekannt.

#### Ziel der Erfindung

Die Erfindung hat das Ziel, ein geeignetes, technisch anwendbares Verfahren zur Herstellung von 6-aminosubstituierten 5-Methyluracilen der allgemeinen Formel I zu entwickeln.

#### Darlegung des Wesens der Erfindung

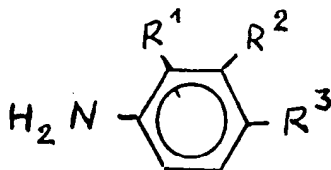
Aufgabe der Erfindung ist es, Verbindungen der allgemeinen Formel I als potentielle Hemmstoffe von Polymerasen bereitzustellen.

Erfindungsgemäß werden Verbindungen der allgemeinen Formel I dadurch hergestellt, indem 6-Fluoruracil mit einem primären Amin der allgemeinen Formel II,



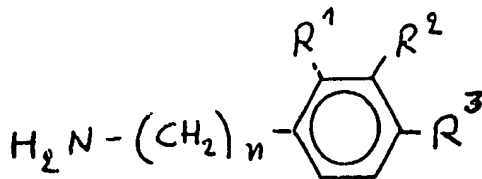
II

worin  $R'$  einen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 8 C-Atomen, dessen Wasserstoffatome durch einen oder mehrere Substituenten, wie Halogen, die Azido-, Nitro- bzw. Aminogruppe substituiert sind, bzw. einen cyclischen Kohlenwasserstoffrest darstellt, bzw. mit einem primären Amin der allgemeinen Formel III,



III

worin  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  gleich oder verschieden sein können und ein Wasserstoffatom, Halogen (F, Cl, Br), eine Hydroxy-, Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Alkoxy- oder Alkylgruppe bedeuten, wobei ein Kohlenstoffatom des aromatischen Ringsystems durch Stickstoff bzw. Sauerstoff ersetzt sein kann, bzw. mit einem primären Amin der allgemeinen Formel IV



IV

worin  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  die oben genannte Bedeutung haben und  $n$  einen Wert von 1 bis 6 annimmt, zur Reaktion gebracht wird. Die Reaktion wird im allgemeinen in der Weise ausgeführt, indem 3-5 mmol des entsprechendenamins der allgemeinen Formel II, III bzw. IV mit 1 mmol 6-Fluoruracil für 1 bis 6 Std. erhitzt werden. Nach dem Abkühlen der Reaktionslösung wird das überschüssige Amin bzw. das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und die jeweilige Verbindung der Formel I aus dem Rückstand kristallin erhalten. Kristalline Aminoverbindungen I mit Verbindungen der allgemeinen Formel III bzw. IV werden bevorzugt durch Erhitzen in N-Methylpyrrolidon als Lösungsmittel mit 6-Fluoruracil erhalten. Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen sind neu. Sie sind Hemmstoffe von bakteriellen und viralen DNA-Polymerasen. Sie sind wirksam gegen das humane Cytomegalievirus (HCMV). Die Erfindung wird in den folgenden Beispielen näher beschrieben.

## Ausführungsbeispiele

## Beispiel 1

## 6-n-Butylamino-5-methyluracil

144 mg (1 mMol) 6-Fluorthymin und 300 mg (4 mMol) n-Butylamin werden für 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die flüchtigen Stoffe werden anschließend i. Vak. entfernt. Aus dem Rückstand wird mit hellem Wasser die Titelverbindung erhalten.

F. 251°C.

MS: m/z 197 ( $C_8H_{15}N_3O_2$ ,  $M^+$ ).

## Beispiel 2

## 6-Methyl-6-n-propylamino-uracil

Ein Gemisch aus 300 mg (5 mMol) n-Propylamin und 144 mg (1 mMol) 6-Fluorthymin wird 5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Entfernen der flüchtigen Bestandteile i. Vak. wird aus Ethanol die gewünschte Verbindung gewonnen.

F. 262°C (Zers.).

MS: m/z 183 ( $C_8H_{13}N_3O_2$ ,  $M^+$ ).

## Beispiel 3

## C-(2,4-Dimethylanilino)-5-methyluracil

144 mg 6-Fluorthymin werden mit 800 mg (5 mMol) 2,4-Dimethylanilin für 4 Stunden auf 150°C erhitzt. Die flüchtigen Substanzen werden i. Vak. entfernt. Der Rückstand wird über eine kurze Kieselsäule filtriert ( $CHCl_3$ /5% Methanol -  $CHCl_3$ /15% Methanol), wobei das gewünschte Produkt erhalten wird, das aus Essigester umkristallisiert wird.

F. 253°C.

MS: m/z 245 ( $C_{13}H_{16}N_3O_2$ ,  $M^+$ ).

## Beispiel 4

## 6-(2-Methoxyanilino)-5-methyluracil

Analog dem Beispiel 3 wird die Titelverbindung erhalten.

F. 240-241°C (Essigester).

MS: m/z 247 ( $C_{13}H_{15}N_3O_3$ ,  $M^+$ ).

## Beispiel 5

## 6-(2-Chloranilino)-5-methyluracil

Die Verbindung wird analog Beispiel 3 gewonnen.

F. 278-279°C (Essigester).

MS: m/z 251 ( $C_{11}H_{10}N_3O_2Cl$ ,  $M^+$ ).

## Beispiel 6

## 5-Methyl-6-(pyridin-2-yl-amino)uracil

470 mg (5 mMol) 2-Aminopyridin und 144 mg (1 mMol) 6-Fluorthymin werden in 2 ml N-Methyl-pyrrolidon suspendiert und für 4 Stunden auf 150°C erhitzt. Der nach dem Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. erhaltene Rückstand wird über eine kurze Kieselsäule filtriert ( $CHCl_3$ /Methanol: 9/1). Die Titelverbindung wird aus Essigester umkristallisiert.

F. 333-335°C.

MS: m/z 218 ( $C_{10}H_{10}N_4O_2$ ,  $M^+$ ).

## Beispiel 7

## 5-Methyl-6-(2-phenylethylamino)-uracil

Aus 3-Phenylethylamin und 6-Fluorthymin wird analog dem Beispiel 6 ein Rohprodukt erhalten, das aus Aceton umkristallisiert wird.

F. 220°C.

MS: m/z 245 ( $C_{13}H_{16}N_3O_2$ ,  $M^+$ ).